



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 101 22 895 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁷:
C 07 D 471/04
A 61 K 31/506
// (C07D 471/04,
231:00,221:00)

②1 Aktenzeichen: 101 22 895.3
②2 Anmeldetag: 11. 5. 2001
④3 Offenlegungstag: 23. 5. 2002

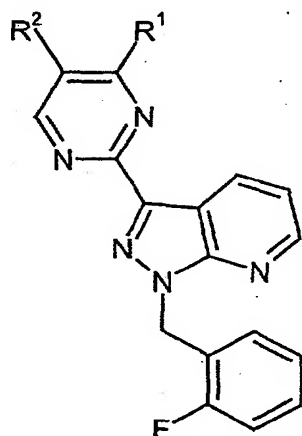
DE 101 22 895 A 1

⑥6 Innere Priorität:
100 57 752. 0 22. 11. 2000
⑦1 Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦2 Erfinder:
Stasch, Johannes-Peter, Dr., 42651 Solingen, DE;
Feurer, Achim, Dr., 51519 Odenthal, DE; Weigand,
Stefan, Dr., 42115 Wuppertal, DE; Stahl, Elke, Dr.,
51467 Bergisch Gladbach, DE; Flubacher, Dietmar,
Dr., 40724 Hilden, DE; Alonso-Alija, Cristina, Dr.,
42781 Haan, DE; Wunder, Frank, Dr., 42115
Wuppertal, DE; Lang, Dieter, Dr., 42553 Velbert, DE;
Dembowsky, Klaus, Dr., Boston, Mass., US; Straub,
Alexander, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Perzborn,
Elisabeth, Dr., 42327 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤4 Neue Lactam-substituierte Pyrazolopyridinderivate
⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pyrazolopyri-
dinderivate der Formel (I)



(I)

kyling, bei welchem gegebenenfalls zwei Kohlenstoff-
atome über ein Sauerstoffatom miteinander verbunden
sind, anelliert sein kann; sowie Salze, Isomere und Hydra-
te davon als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase
und zur Verwendung als Mittel zur Behandlung von Herz-
Kreislauf-Erkrankungen, Hypertonie, von thromboemoli-
schen Erkrankungen und Ischämien, sexueller Dysfunktio-
n oder Entzündungen sowie zur Behandlung von Erkran-
kungen des Zentralnervensystems.

worin R¹ für NH₂ oder für NHCO-C₁₋₆-alkyl steht; R² für ei-
nen Rest der Formel R³NCOR⁴ steht, der über das Stick-
stoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist, wobei
R³ und R⁴ zusammen mit der Amidgruppe, an die sie ge-
bunden sind, einen fünf- bis siebengliedrigen Heterocy-
clus bilden, der gesättigt oder teilweise ungesättigt sein
kann, gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der
Gruppe N, O, S enthalten kann und ein bis fünf weitere
Substituenten aus der Gruppe Oxo, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy,
Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Halogen aufweisen kann beziehungs-
weise an einen C₆₋₁₀-Arylring oder an einen C₃₋₈-Cycloal-

DE 101 22 895 A 1

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, welche die lösliche Guanylatcyclase stimulieren, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-

5 Kreislauf-Erkrankungen.

[0002] Eines der wichtigsten zellulären Übertragungssysteme in Säugerzellen ist das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO), das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die Biosynthese von cGMP aus Guanosintriphosphat (GTP). Die bisher bekannten Vertreter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriuretische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimulierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei Untereinheiten und enthalten höchstwahrscheinlich ein Häm pro Heterodimer, das ein Teil des regulatorischen Zentrums ist. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für den Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms binden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch CO ist in der Lage, am Eisen-Zentralatom des Häms anzugreifen, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer ist als die durch NO.

[0003] Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation und -adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen, welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter pathophysiologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum Beispiel zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zellproliferation, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen, Schlaganfall und Myokardinfarkt führen kann.

[0004] Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NO-unabhängige Behandlungsmöglichkeit für derartige Erkrankungen ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz.

[0005] Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriffe am Eisenzentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

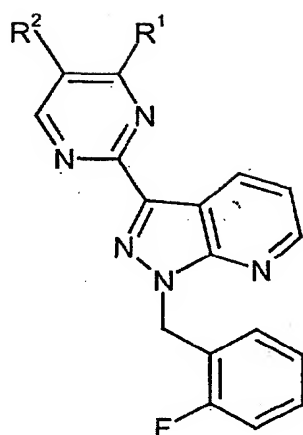
[0006] In den letzten Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d. h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Br. J. Pharmacol. 120 (1997), 681), Fettsäuren (Goldberg et al. J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279), Diphenyliodonium-hexafluorophosphat (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), Isoliquiritigenin (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587) sowie verschiedene substituierte Pyrazolderivate (WO 98/16223).

[0007] Weiterhin sind in der WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569 und WO 00/21954 Pyrazolopyridinderivate als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase beschrieben. In diesen Patentanmeldungen sind auch Pyrazolopyridine beschrieben, welche einen Pyrimidinrest in 3-Position aufweisen. Derartige Verbindungen weisen eine sehr hohe in vitro Aktivität bezüglich der Stimulation der löslichen Guanylatcyclase auf. Allerdings zeigte es sich, dass diese Verbindungen hinsichtlich ihrer in vivo-Eigenschaften wie beispielsweise ihrem Verhalten in der Leber, ihrem pharmakokinetischen Verhalten, ihrer Dosis-Wirkungsbeziehung oder ihrem Metabolisierungsweg einige Nachteile aufweisen.

[0008] Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, weitere Pyrazolopyridinderivate bereitzustellen, welche als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase wirken, aber nicht die vorstehend aufgeführten Nachteile der Verbindungen aus dem Stand der Technik aufweisen.

[0009] Diese Aufgabe wird gemäß der vorliegenden Erfindungen durch Verbindungen gemäß Anspruch 1 gelöst. Diese neuen Pyrazolopyridinderivate zeichnen sich durch einen Pyrimidinrest in 3-Position aus, der ein bestimmtes Substitutionsmuster aufweist, nämlich einen cyclischen Lactamrest in 5-Position des Pyrimidinrings sowie gegebenenfalls eine Aminogruppe in 4-Position des Pyrimidinrings.

[0010] Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I)



(I)

worin

R^1 für NH_2 oder für $NHCO-C_{1-6}$ -alkyl steht;

R^2 für einen Rest der Formel R^3NCOR^4 steht, der über das Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist, wobei

R^3 und R^4 zusammen mit der Amidgruppe, an die sie gebunden sind, einen fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus bilden, der gesättigt oder teilweise ungesättigt sein kann, gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe N, O, S enthalten kann und ein bis fünf weitere Substituenten aus der Gruppe Oxo, C_{1-6} -Alkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl, Halogen aufweisen kann beziehungsweise an einen C_{6-10} -Arylring oder an einen C_{3-8} -Cycloalkylring, bei welchem gegebenenfalls zwei Kohlenstoffatome über ein Sauerstoffatom miteinander verbunden sind, anelliert sein kann; sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

[0011] Gemäß einer alternativen Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I), worin

R^1 für NH_2 oder für $NHCO-C_{1-6}$ -alkyl steht;

R^2 für einen Rest der Formel R^3NCOR^4 steht, der über das Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist, wobei

R^3 und R^4 zusammen mit der Amidgruppe, an die sie gebunden sind, einen gesättigten fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe N, O, S enthalten kann und ein bis fünf weitere Substituenten aus der Gruppe Oxo, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl, Halogen aufweisen kann beziehungsweise an einen C_{6-10} -Arylring oder an einen C_{3-8} -Cycloalkylring, bei welchem gegebenenfalls zwei Kohlenstoffatome über ein Sauerstoffatom miteinander verbunden sind, anelliert sein kann; sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

[0012] Gemäß einer weiteren alternativen Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I), worin

R^1 für NH_2 oder für $NHCOCH_3$ steht;

R^2 für einen Rest der Formel R^3NCOR^4 steht, der über das Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist, wobei

R^3 und R^4 zusammen mit der Amidgruppe, an die sie gebunden sind, einen gesättigten fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe N, O, S enthalten kann und ein bis fünf weitere Substituenten aus der Gruppe Oxo, C_{1-4} -Alkyl aufweisen kann beziehungsweise an einen Phenylring oder an einen C_{3-8} -Cycloalkylring, bei welchem gegebenenfalls zwei Kohlenstoffatome über ein Sauerstoffatom miteinander verbunden sind, anelliert sein kann; sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

[0013] Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I), worin

R^1 für NH_2 steht;

R^2 für einen Rest der Formel R^3NCOR^4 steht, der über das Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist, wobei

R^3 und R^4 zusammen mit der Amidgruppe, an die sie gebunden sind, einen fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus bilden, der gesättigt oder teilweise ungesättigt sein kann, gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe N, O, S enthalten kann und ein bis fünf weitere Substituenten aus der Gruppe Oxo, C_{1-6} -Alkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl, Halogen aufweisen kann beziehungsweise an einen C_{6-10} -Arylring anelliert sein kann; sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

[0014] Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I), bei denen

R^1 für NH_2 steht;

R^2 für einen Rest der Formel R^3NCOR^4 steht, der über das Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist, wobei

R^3 und R^4 zusammen mit der Amidgruppe, an die sie gebunden sind, einen gesättigten fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus bilden, gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom enthalten kann und ein bis fünf weitere Substituenten aus der Gruppe Oxo, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl, F aufweisen kann beziehungsweise an einen C_{6-10} -Arylring anelliert sein kann;

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

[0015] Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I), bei denen

R^1 für NH_2 steht:

R³ ist einen Rest der Formel R³NCOR⁴ steht, der über das Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist, wobei :

R³ und R⁴ zusammen mit der Amidgruppe, an die sie gebunden sind, einen fünf- oder sechsgliedrigen gesättigten Heterocyclen bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom enthalten kann und ein bis fünf weitere Substituenten aus der Gruppe Oxo, C₁₋₄-Alkyl aufweisen kann beziehungsweise an einen Phenylring anelliert sein kann;

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

[0016] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

[0017] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

[0018] Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

[0019] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise, beispielsweise durch chromatographische Trennung, in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen. In den erfindungsgemäßen Verbindungen vorhandene Doppelbindungen können in der cis- oder trans-Konfiguration (Z- oder E-Form) vorliegen.

[0020] Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

[0021] Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form ihrer Hydrate vorkommen, wobei die Zahl der an das Molekül gebundenen Wassermoleküle von der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung abhängt.

[0022] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten soweit nicht anders angegeben im allgemeinen die folgende Bedeutung:

Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl, Nonyl, Decyl, Dodecyl, Eicosyl genannt.

Alkylen steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylen, Ethylen, Propylen, -Methylethylen, -Methylethylen, -Ethylen, -Ethylen, Butylen, -Methylpropylen, -Methylpropylen, -Methylpropylen, -Ethylpropylen, -Ethylpropylen, -Ethylpropylen, Pentylen, Hexylen, Heptylen, Octylen, Nonylen, Decylen, Dodecylen und Eicosylen genannt.

Alkenyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl, Isooctenyl genannt.

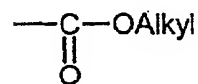
Alkynyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethinyl, 2-Butinyl, 2-Pentinyl und 2-Hexinyl benannt.

Acyl steht im allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, das über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

Alkoxy steht im allgemeinen für einen über einen Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt. Die Begriffe "Alkoxy" und "Alkyloxy" werden synonym verwendet.

Alkoxyalkyl steht im allgemeinen für einen Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, der durch einen Alkoxyrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

Alkyl steht hierbei im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 13 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxy-carbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest, dessen Kohlenwasserstoffrest ein Cycloalkylrest ist. Der Cycloalkylrest hat im allgemeinen bis zu 8 Kohlenstoffatome. Als Beispiele seien genannt: Cyclopropyloxy und Cyclohexyloxy. Die Begriffe "Cycloalkoxy" und "Cycloalkyloxy" werden synonym verwendet.

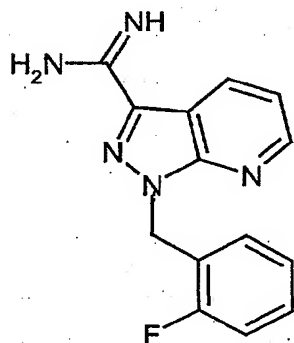
Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen, beispielsweise 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,2,3-Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Tetrahydropyranyl. Der Begriff "Heteroaryl" (bzw. "Hetaryl") steht für einen aromatischen heterocyclischen Rest.

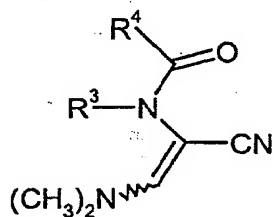
[0023] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können hergestellt werden durch

[A] die Umsetzung der Verbindung der Formel (II)



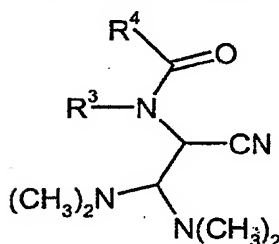
(II)

mit Verbindungen der Formel (III)



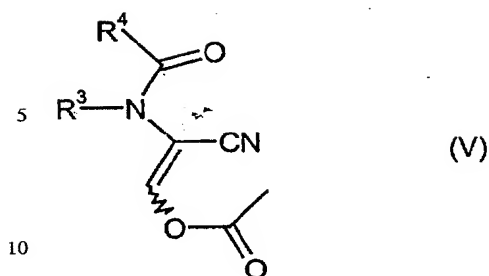
(III)

oder mit Verbindungen der Formel (IV)



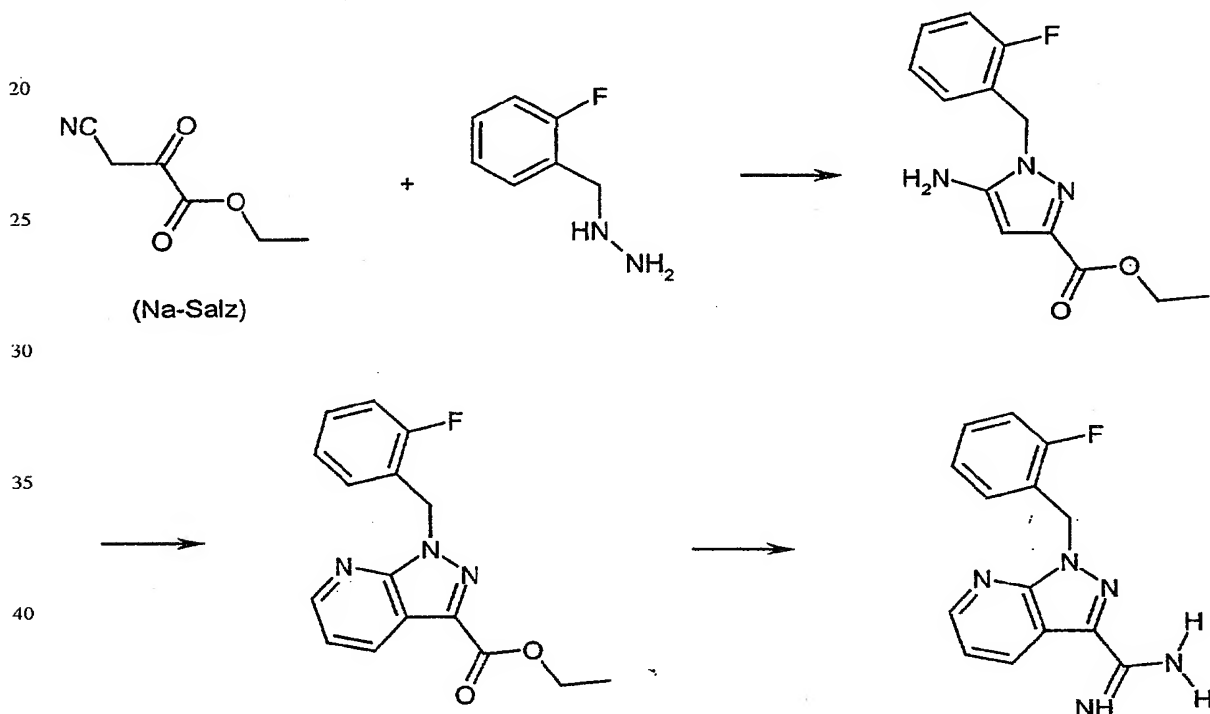
(IV)

oder mit Verbindungen der Formel (V)



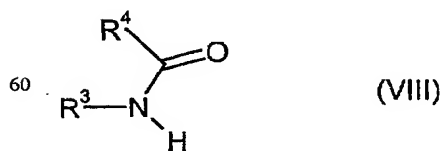
worin R^3 und R^4 die vorstehend angegebene Bedeutung haben,
in einem organischen Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Base unter Erhitzen zu Verbindungen der Formel
(I).

[0024] Die Verbindung der Formel (II) lässt sich gemäß folgendem Reaktionsschema herstellen:



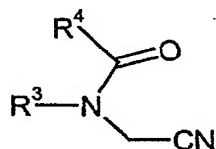
[0025] Die Verbindung der Formel (II) ist in einer mehrstufigen Synthese aus dem literaturbekannten Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylesters (Borsche und Manteuffel, Liebigs. Ann. Chem. 1934, 512, 97) erhältlich. Durch dessen Umsetzung mit 2-Fluorbenzylhydrazin unter Erhitzen und Schutzgasatmosphäre in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan erhält man den 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester, der durch Umsetzung mit Dimethylaminoacrolein im sauren Medium unter Schutzgasatmosphäre und Erhitzen zum entsprechenden Pyridinderivat cyclisiert. Dieses Pyridinderivat 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester wird durch eine mehrstufige Sequenz, bestehend aus Überführung des Esters mit Ammoniak in das entsprechende Amid, Dehydratisierung mit einem wasserentziehenden Mittel wie Trifluoressigsäureanhydrid zum entsprechenden Nitrilderivat, Umsetzung des Nitrilderivats mit Natriummethylat und abschließende Reaktion mit Ammoniumchlorid in die Verbindung der Formel (II) überführt.

[0026] Die Verbindungen der Formeln (III) und (IV) können aus den entsprechenden Lactamderivaten der Formel (VIII)



durch Umsetzung mit einem Halogenacetonitril wie beispielsweise Bromacetonitril, wobei das Acetonitrilderivat äquimolar oder im leichten Überschuss eingesetzt wird, in Gegenwart einer äquimolaren Menge oder eines leichten Überschusses einer Base wie beispielsweise einem Alkalimetallhydrid, insbesondere Natriumhydrid, in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise einem cyclischen Ether, insbesondere Dioxan, oder vorzugsweise in einem Gemisch aus organischen Lösungsmitteln wie insbesondere einem Gemisch aus Dioxan und Dimethylformamid (DMF) im Ver-

hältnis 3 : 1 bis 5 : 1, gegebenenfalls in Gegenwart einer äquimolaren Menge oder eines leichten Überschusses einer Lithiumverbindung wie Lithiumbromid vorzugsweise bei Normaldruck, Zusammengeben der Reaktanden unter Kühlung auf beispielsweise -5°C bis $+5^{\circ}\text{C}$ und anschließendem Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise 12 Stunden, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise $50-80^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise $60-70^{\circ}\text{C}$, zu den Verbindungen der Formel (IX)



(IX)

und anschließende Umsetzung der Verbindungen der Formel (IX) mit einer äquimolaren Menge oder eines leichten Überschusses an t-Butoxy-bis(dimethylamino)-methan (z. B. bei Aldrich käuflich erwerbbar) in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise einem cyclischen Ether, insbesondere Dioxan, vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise 12 Stunden, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise $50-80^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise $60-70^{\circ}\text{C}$, hergestellt werden.

[0027] Die Verbindungen der Formel (VIII) sind z. B. von Aldrich oder Fluka erhältlich (-Butyrolactam, -Valerolactam, -Caprolactam, 5-Methyl-2-pyrrolidinon, Oxazolidin-2-on, 5,5-Dimethyl-1,3-oxazolidin-2,4-dion, 3-Methyl-2-pyrrolidinon) oder können nach Literaturvorschriften hergestellt werden. Beispielsweise kann die Synthese von 5,5-Dimethylpyrrolidin-2-on nach J. Org. Chem., 14, 1949, 605-625, J. Heterocycl. Chem. 23, 1986, 53-57 oder Tetrahedron Lett., 35, 1994, 293-296 erfolgen. Die Darstellung von 3-Morpholinon ist beispielsweise in den Patenten US-5,349,045, US-3,966,766 und US-4,156,683 sowie in J. Amer. Chem. Soc. 61; 1939; 1575 beschrieben. 3,3,4,4-Tetramethylpyrrolidin-2-on kann nach Justus Liebigs Ann. Chem. 1977; 8-19 hergestellt werden. Substituierte 3-Morpholinone sind durch Reaktion von -Chlorcarbonsäurechloriden mit substituierten 2-Aminoethanolen gemäß Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3821-3824 herstellbar. 4,4-Dimethyl-1,3-oxazolidin-2-on kann aus 2-Amino-2-methylpropanol und Diethylcarbonat nach Tetrahedron, 47, 1991, 2801-2820 hergestellt werden.

[0028] Die Verbindungen der Formel (V) können aus den Verbindungen der Formel (IX) durch Umsetzung mit einem Überschuss, beispielsweise einem 2- bis 3-fachen Überschuss eines Ameisensäurederivats wie beispielsweise einem Ameisensäureester wie Ameisensäureethylester in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise einem cyclischen Ether, vorzugsweise Tetrahydrofuran (THF), in Gegenwart eines Überschusses, beispielsweise eines 2- bis 3-fachen Überschusses einer Base, beispielsweise einer Alkalimetallbase, vorzugsweise KOtBu, vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise 1 bis 2 Stunden, bei Raumtemperatur, und anschließender Reaktion mit einem der eingesetzten Menge an Base entsprechenden Menge an Essigsäure und anschließender Reaktion mit einem Essigsäurederivat wie Acetylchlorid oder Acetanhydrid unter Kühlung und anschließendem Rühren vorzugsweise bei Normaldruck für wenige Minuten bis zu mehreren Stunden, beispielsweise 30 Minuten bis 2 Stunden, bei Raumtemperatur erhalten werden.

[0029] Die Verbindungen der Formel (II) können mit Verbindungen der Formel (III) beziehungsweise (IV) beziehungsweise (V) in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise einem Kohlenwasserstoff, vorzugsweise einem aromatischen Kohlenwasserstoff, insbesondere Xylol oder Toluol, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, beispielsweise einer organischen Base wie einem Amin, vorzugsweise Triethylamin, vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise 12 Stunden, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise $80-130^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise $100-130^{\circ}\text{C}$, insbesondere 120°C , zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) umgesetzt werden. Die Reaktanden können hierbei je nach ihrer Beschaffenheit in äquimolaren Mengen eingesetzt werden, oder einer der Reaktanden wird in bis zu dreifachem Überschuss eingesetzt.

[0030] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

[0031] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

[0032] Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion, Osteoporose, Gastroparese und Inkontinenz eingesetzt werden.

[0033] Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie "Mild cognitive impairment", Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt ("post stroke dementia"), posttraumatisches Schädel Hirn Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrati-

onsstörungen in Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimersche Krankheit, Vaskuläre Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Pschose. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

[0034] Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

[0035] Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

[0036] Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.

[0037] Darüber hinaus umfasst die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

[0038] Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

[0039] Außerdem umfasst die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnyder (1990) TIPS 11, S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

Biologische Untersuchungen

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

[0040] Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$: 1; $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$: 1,4; KH_2PO_4 : 1,2; NaHCO_3 : 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Stat-ham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50% zu reduzieren (IC_{50}). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1%. Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [μM]
2	1,1
3	1,99
5	1,05
9	0,70
13	0,69
14	0,42
15	1,2
16	1,23
19	0,41
21	0,25
22	0,60

Bestimmung der Leberclearance in vitro

[0041] Ratten werden anästhesiert, heparinisiert, und die Leber in situ über die Pfortader perfundiert. Ex vivo werden dann aus der Leber mittels Collagenase-Lösung die primären Ratten-Hepatozyten gewonnen. Es wurden $2 \cdot 10^6$ Hepatozyten pro ml mit jeweils der gleichen Konzentration der zu untersuchenden Verbindung bei 37°C inkubiert. Die Abnahme des zu untersuchenden Substrates über die Zeit wurde bioanalytisch (HPLC/UV, HPLC/Fluoreszenz oder LC/MSMS) an jeweils 5 Zeitpunkten im Zeitraum von 0–15 min nach Inkubationsstart bestimmt. Daraus wurde über Zellzahl und Lebergewicht die Clearance errechnet.

Bestimmung der Plasmaclearance in vivo

[0042] Die zu untersuchende Substanz wird Ratten über die Schwanzvene intravenös als Lösung appliziert. Zu festgelegten Zeitpunkten wird den Ratten Blut entnommen, dieses wird heparinisiert und durch herkömmliche Maßnahmen Plasma daraus gewonnen. Die Substanz wird im Plasma bioanalytisch quantifiziert. Aus den so ermittelten Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufen werden über herkömmliche hierfür verwendete nicht-kompartimentelle Methoden die pharmakokinetischen Parameter errechnet.

[0043] Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

[0044] Die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

[0045] Die therapeutisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

[0046] Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

[0047] Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 700, vorzugsweise 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 80, insbesondere 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

[0048] Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen näher dargestellt. Soweit nicht anderweitig angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

Beispiele

Abkürzungen

- 5 RT: Raumtemperatur
 EE: Essigsäureethylester
 DMF: N,N-Dimethylformamid.

Methoden zur Ermittlung der HPLC-Retentionszeiten bzw. präparative Trennmethoden

Methode A (HPLC-MS)

Eluent: A = CH₃CN; B = 0.6 g 30%ige HCl/l H₂O

Fluss: 0.6 ml/min

15 Säulenofen: 50°C

Säule: Symmetry C18 2.1 · 150 mm

Gradient:

Zeit (min)	%A	%B	Fluss (ml/min)
0	10	90	0.6
4	90	10	0.6
25 9	90	10	0.8

Methode B (HPLC)

30 Eluent: A = 5 ml HClO₄/l H₂O, B = CH₃CN

Fluss: 0.75 ml/min

L-R Temperatur: 30.00°C; 29.99°C

Säule: Kromasil C18 60 · 2 mm

35 Gradient:

Zeit (min)	%A	%B
40 0.50	98	2
4.50	10	90
6.50	10	90
45 6.70	98	2
7.50	98	2

DE 101 22 895 A 1

Methode C (HPLC)

Eluent: A = H₃PO₄ 0.01 mol/l, B = CH₃CN

Fluss: 0.75 ml/min

L-R Temperatur: 30.01°C; 29.98°C

Säule: Kromasil C18 60 · 2 mm

Gradient:

Zeit (min)	%A	%B
0.00	90	10
0.50	90	10
4.50	10	90
8.00	10	90
8.50	90	10
10.00	90	10

Methode D (chirale HPLC)

Eluent: 50% iso-Hexan, 50% Ethanol

Fluss: 1.00 ml/min

Temperatur: 40°C

Säule: 250 · 4,6 mm, gefüllt mit Chiralcel OD, 10 µm.

Methode E (HPLC-MS)

Eluent: A = CH₃CN; B = 0.3 g 30%ige HCl/l H₂O

Fluss: 0.9 ml/min

Säulenofen: 50°C

Säule: Symmetry C18 2.1 · 150 mm

Gradient:

Zeit (min)	%A	%B	Fluss (ml/min)
0	10	90	0.9
3	90	10	1.2
6	90	10	1.2

Methode F (präparative HPLC)

Eluent: A = Milli-Q-Wasser, B = Acetonitril, C = 1%ige Trifluoressigsäure

Fluss: 25 ml/min

Temperatur: 50°C

Packungsmaterial: Kromasil 100 C18 5 µm 250 × 20 mm Nr. 1011314R

Zeit (min)	A	B	C
0	72	10	18
30	32	60	8
30.1	4	95	1
40	4	95	1
48	72	10	18

Methode G (LC-MS)

Eluent: A = Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, B = Wasser + 0.1% Ameisensäure

Fluss: 25 ml/min;

5 Temperatur: 40°C

Packungsmaterial: Symmetry C18, 50 × 2.1 mm, 3.5 µm.

Zeit (min)	A	B
10 0	10	90
4.0	90	10
15 6.0	90	10
6.1	10	90
7.5	10	90

Methode H (GC-MS)

Trärgas: Helium

25 Fluss: 1.5 ml/min

Anfangstemperatur: 60°C

Temperaturgradient: 14°C/min bis 300°C, dann 1 min konst. 300°C

Säule: HP-5 30 m × 320 µm × 0.25 µm (Filmdicke)

Anfangszeit: 2 min

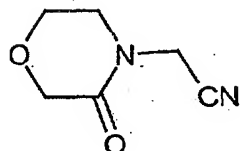
30 Frontinjektor-Temp.: 250°C.

Ausgangsverbindungen

I. Synthese von Lactam-substituierten Acetonitrilen

Beispiel Ia

(3-Oxo-4-morpholinyl)acetonitril



40 **[0049]** Zu 12,1 g (120 mmol) Morpholinon in einem Gemisch aus 150 ml Dioxan und 30 ml DMF wurden unter Eiskühlung portionsweise 3,01 g (126 mmol) Natriumhydrid zugegeben und 40 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurden 11,4 g (132 mmol) wasserfreies Lithiumbromid zugefügt und 30 min. lang bei RT gerührt. Nach Zutropfen von 15,8 g (132 mmol) Bromacetonitril wurde über Nacht bei 65°C gerührt. Die Suspension wurde auf RT abgekühlt und auf gesättigte NaCl-Lsg. gegossen. Extraktion mit Ethylacetat, Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Chromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 30 : 1 lieferte noch 33% DMF enthaltendes Produkt, das ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

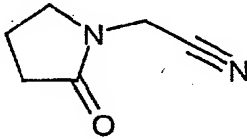
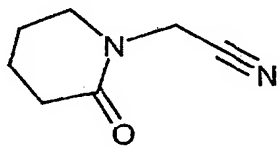
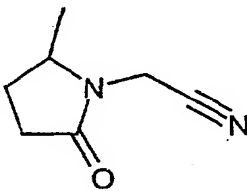
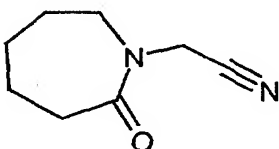
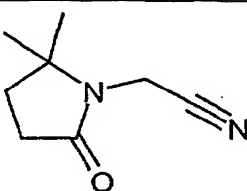
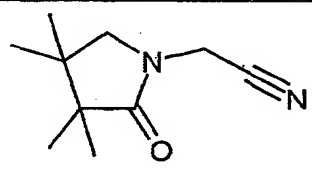
45 Ausbeute: 13.0 g (52%, bereinigt um DMF-Gehalt)

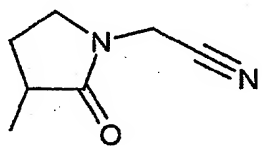
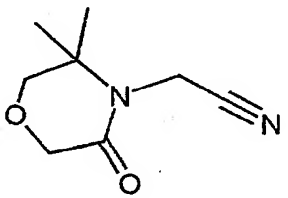
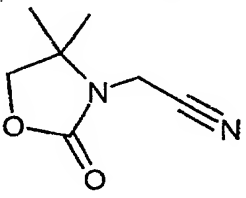
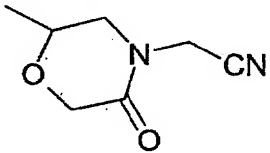
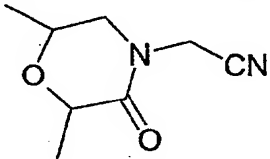
55 ¹H-NMR: (300 MHz, D₆-DMSO), δ = 3.45 (t, 2H, CH₂N), 3.88 (t, 2H, CH₂O), 4.12 (s, 2H, CH₂O), 4.48 (s, 2H, CH₂CN)

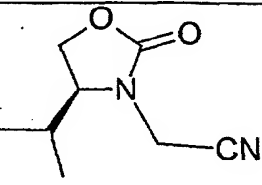
MS: (ESI pos.), m/z = 141 ([M+H]⁺), 182 ([M+H+CH₃CN]⁺).

[0050] Auf analoge Weise wurden aus den entsprechenden Lactamen bzw. aus den entsprechenden cyclischen Carba-

maten durch Umsetzung mit Bromacetonitril hergestellt:

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
I b		23 (a)	MS-ESI pos. (m/z): 166 [M+H+CH ₃ CN] ⁺ Rf (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1): 0,57
I c		34	MS-ESI pos. (m/z): 139 [M+H] ⁺ , 180 [M+H+CH ₃ CN] ⁺ Rf (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1): 0,61
I d		39 (b)	MS-ESI pos. (m/z): 139 [M+H] ⁺ , 156 [M+H+NH ₃] ⁺ Rf (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1): 0,56
I e		32	MS-ESI pos. (m/z): 153 [M+H] ⁺ , 194 [M+H+CH ₃ CN] ⁺
I f		58	MS-ESI pos. (m/z): 153 [M+H] ⁺ , 170 [M+H+NH ₃] ⁺ Rf (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1): 0,56
I g		27	MS-Cl pos. (m/z): 170 ([M+H] ⁺), 187 ([M+H+NH ₃] ⁺) ¹ H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): δ = 0.88 (s, 6H, 2CH ₃), 0.95 (s, 6H, 2CH ₃), 3.12 (s, 2H, CH ₂), 4.38 (s, 2H, CH ₂ CN)

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
Ih		33	MS-Cl pos. (m/z): 139 ([M+H] ⁺), 156 ([M+H+NH ₃] ⁺): ¹ H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): δ = 1.06 (d, 3H, CH ₃), 1.50-1.70 (m, 1H, CH), 2.13-2.45 (m, 2H, 2CH), 3.28-3.40 (m, 2H, 2CH), 4.36 (s, 2H, CH ₂ CN)
Ii		30	MS-DCI (m/z): 169.1 ([M+H] ⁺), 186.1 ([M+H+NH ₃] ⁺), 354.4 ([2M+H+NH ₃] ⁺) ¹ H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): δ = 1.28 (s, 6H, 2CH ₃), 3.62 (s, 2H, CH ₂ N), 4.16 (s, 2H, CH ₂ O), 4.40 (s, 2H, CH ₂ CN)
Ij		14	MS-Cl pos(m/z):172 ([M+H+NH ₃] ⁺) ¹ H-NMR (200 MHz, d ⁶ -DMSO): δ = 1.31 (s, 6H, 2 CH ₃), 4.10 (s, 2H, CH ₂), 4.35 (s, 2H, CH ₂ CN)
Ik		39	R _f : 0.55 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1) HPLC:R _t = 1.59 min (Methode B).
Il		65	R _f : 0.60 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1) HPLC:R _t = 2.57 min (18 %) und 2.66 min(80 %), Diastereomeren- Gemisch, (Methode B).

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
I m		55	R _f : 0.51 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1) GC-MS: R _t = 8.84 min (Methode H). MS (TOF-EI), m/z = 125 ([M-C ₃ H ₇] ⁺).

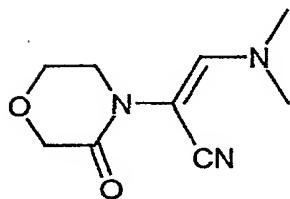
(a) Die Reaktion wurde in Dimethoxymethan/DMF 5:1 durchgeführt.

(b) Racemat

II. Synthese von Lactam-substituierten Acryl- bzw. Propionitrilen

Beispiel IIa

3-(Dimethylamino)-2-(3-oxo-4-morpholinyl)-2 propen-nitril (E/Z-Gemisch)



[0051] Eine Lösung aus 13.0 g (67%ig in DMF, 62.2 mmol) (3-Oxo-4-morpholinyl)acetonitril aus Bsp. Ia in 150 ml Dioxan wurde bei Raumtemperatur mit 16.2 g (19.2 ml, 92.8 mmol) tert-Butoxy-bis(dimethylamino)methan versetzt und die Mischung anschließend bei 80°C über Nacht gerührt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibende Rückstand wurde an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 20 : 1 chromatographiert. Es wurde ein braunes Öl erhalten, aus dem Produkt auskristallisierte. Nach Behandeln mit Methanol im Ultraschallbad wurde Cyclohexan zugegeben, um das Produkt als hellbraunen Feststoff auszufällen. Das Produkt liegt laut NMR-Spektrum (300 MHz, D₆-DMSO) als E/Z-Gemisch vor.

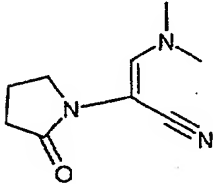
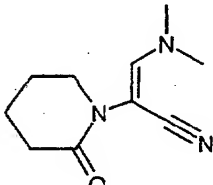
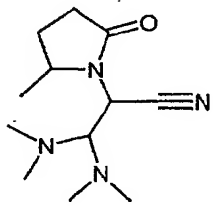
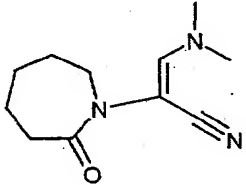
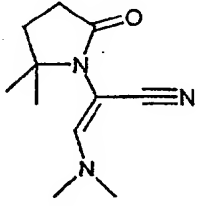
Ausbeute: 10.2 g (84%)

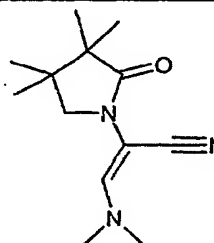
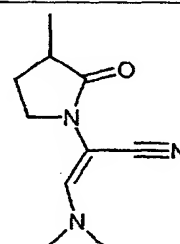
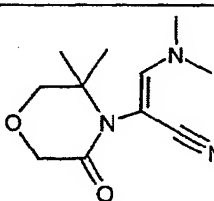
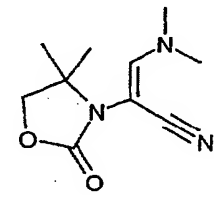
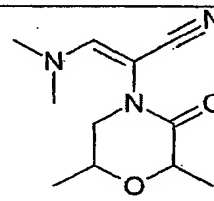
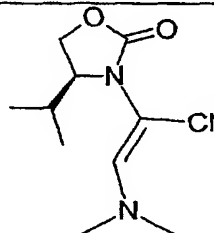
¹H-NMR: (200 MHz, D₆-DMSO), δ = 2.88 und 3.03 (2s, zusammen 6H, N(CH₃)₂),

3.38–3.52 (m, 2H, CH₂N), 3.80–3.91 (m, 2H, CH₂O), 4.09 und 4.12 (2s, zusammen 2H, CH₂O), 6.91 und 7.01 (2s, zusammen 1H, Olefin-CH)

MS: (ESI pos.), m/z = 196 ([M+H]⁺).

[0052] Auf analoge Weise wurden erhalten:

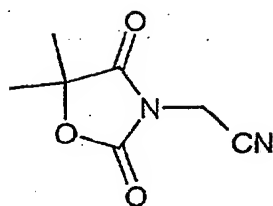
Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
II b (aus I b)		69	MS-ESI pos. (m/z): 180 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min) (Methode A): 2.034 und 2.146 (E/Z-Gemisch)
II c (aus I c)		21	MS-ESI pos. (m/z): 194 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min) (Methode A): 2.272 (E/Z-Gemisch)
II d (aus I d)		28	MS-ESI pos. (m/z): 239 [M+H] ⁺ , 194 [M+H-HNMe ₂] ⁺ [a] Retentionszeit (min) (Methode A): 2.388 und 2.460 (2 Diastereomere)
II e (aus I e)		31	MS-ESI pos. (m/z): 208 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min) (Methode A): 2.521 und 2.598 (E/Z-Gemisch)
II f (aus I f)		45	MS-ESI pos. (m/z): 208 [M+H] ⁺ , 415 [2 M+H] ⁺ , Retentionszeit (min) (Methode A): 1.819 und 1.869 (E/Z-Gemisch)

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
II g (aus I g)		61	MS-ESI pos. (m/z): 236 ([M+H] ⁺), 471 ([2M+H] ⁺) Retentionszeit (min) (Methode A): 2,214 (Peak mit Schulter, E/Z-Gemisch)
II h (aus I h)		43	MS-ESI pos. (m/z): 194 ([M+H] ⁺), 387 ([2M+H] ⁺) Retentionszeit (min) (Methode A): 1,626 und 1,685 (E/Z-Gemisch)
II i (aus I i)		32	MS-ESI pos. (m/z): 224 ([M+H] ⁺), 447 ([2M+H] ⁺) Retentionszeit (min) (Methode A): 1,599 und 1,658 (E/Z-Gemisch)
II j (aus I j)		14	MS-ESI pos. (m/z): 224 ([M+H] ⁺), 447 ([2M+H] ⁺) Retentionszeit (min) (Methode A): 1,599 und 1,658 (E/Z-Gemisch)
II k (aus I l)		4	Als Rohprodukt weiter umgesetzt
II l (aus I m)		21	LC-MS: R _t = 1.98 min (14 %) und 2.05 min (78 %), Diastereomeren- Gemisch (Methode E). MS (ESI pos.), m/z = 224 ([M+H] ⁺ , 447 ([2M+H] ⁺).

[a] Im MS-Gerät tritt offenbar HNMe₂-Eliminierung auf.

III. Synthese von 3-(Dimethylamino)-(5,5-dimethyl-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-propennitril

IIIa) (5,5-Dimethyl-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-yl)acetonitril



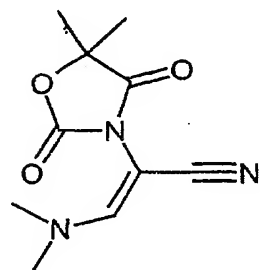
[0053] Eine Lösung von 10.0 g (77.5 mmol) 5,5-Dimethyloxazolidin-2,4-dion in 30 ml DMF wurde unter Eiskühlung zu einer Suspension von 3.25 g (81.3 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) in 200 ml Dioxan getropft. Die Mischung wurde 40 min gerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Anschließend wurden 7,40 g (85.2 mmol) wasserfreies Lithiumbromid zugefügt und 20 min lang bei RT gerührt. Nach Zutropfen von 10.2 g (85.2 mmol) Bromacetonitril wurde über Nacht bei 65°C gerührt. Die Suspension wurde auf RT abgekühlt und auf gesättigte NaCl-Lösung gegossen. Die organische Phase wurde auf Kieselgel aufgezogen und mit Dichlormethan/Methanol 50 : 1 chromatographiert. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden zur teilweisen Entfernung von noch enthaltenem DMF am Hochvakuum getrocknet. Das so behandelte Produkt wies noch einen Anteil von 44 Mol-% DMF auf und wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 16.0 g (69%)

¹H-NMR: (300 MHz, D₆-DMSO), δ = 1.52 (s, 6H, CH₃), 4.61 (s, 2H, CH₂CN)

R_F-Wert: 0.76 (Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

IIIb) 3-(Dimethylamino)-(5,5-dimethyl-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-propennitril (E/Z Gemisch)



[0054] Eine Lösung aus 10.0 g (56%ig in DMF, 33.3 mmol) (5,5-Dimethyl-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-yl)acetonitril aus Beispiel IIIa in 150 ml Dioxan wurde bei Raumtemperatur mit 5.80 g (6.88 ml, 33.3 mmol) tert-Butoxy-bis(dimethylamino)methan versetzt und die Mischung anschließend bei 80°C über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde auf Kieselgel aufgezogen und mit Cyclohexan/Ethylacetat-Gradient (1 : 1, 1 : 2, 1 : 3) chromatographiert. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingeeengt, in Ethylacetat aufgenommen und mit Cyclohexan ausgefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Diethylether gewaschen, wobei ein hellgelber Feststoff entstand. Das Produkt liegt laut NMR-Spektrum (300 MHz, D₆-DMSO) als E/Z-Gemisch vor.

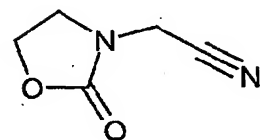
Ausbeute: 2.44 g (57%)

¹H-NMR: (200 MHz, D₆-DMSO), δ = 1.54 (s, 6H, CH₃), 3.11 und 3.32 (2s, zusammen 6H, N(CH₃)₂), 7.27 und 7.37 (2s, zusammen 1H, Olefin-CH)

MS: (ESI pos.), m/z = 224 ([M+H]⁺), 265 ([M+H+CH₃CN]⁺).

IV. Synthese von 3-(Dimethylamino)-2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-propennitril

IVa) (2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)acetonitril



[0055] Eine Lösung von 15.0 g (172.3 mmol) 2-Oxazolidinon in 30 ml DMF wurde unter Eiskühlung zu einer Suspension von 7.23 g (180.9 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) in 200 ml Dioxan getropft. Die Mischung wurde 40 min gerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Anschließend wurden 16.5 g (189.5 mmol) wasserfreies Lithiumbromid zugefügt und 40 min lang bei RT gerührt. Nach Zutropfen von 22.7 g (189.5 mmol) Bromacetonitril wurde über Nacht bei 65°C gerührt. Die Suspension wurde auf RT abgekühlt und auf ges. NaCl-Lsg. gegossen. Die organische Phase wurde auf Kieselgel aufgezogen und mit Dichlormethan/Methanol 50 : 1 chromatographiert. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden einer weiteren Chromatographie an Kieselgel unterzogen, wobei Cyclohexan/Ethylacetat 1 : 1 als Eluens verwendet wurde.

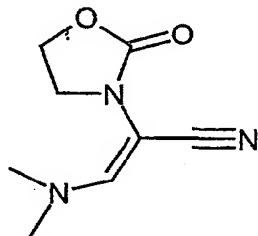
Ausbeute: 19.9 g (91%)

¹H-NMR: (300 MHz, D₆-DMSO), δ = 3.61 (t, 2H, CH₂N), 4.35 (t, 2H, CH₂O), 4.39 (s, 2H, CH₂CN)

R_F-Wert: 0.56 (Dichlormethan/Methanol 20 : 1)

MS: (EI), m/z (%) = 126 (60, M⁺), 67 (100).

IVb) 3-(Dimethylamino)-2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-propen-nitril (E/Z-Gemisch)



[0056] Eine Lösung aus 10.0 g (79.3 mmol) (2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)acetonitril aus Bsp. IVa in 200 ml Dioxan wurde bei Raumtemperatur mit 13.8 g (16.4 ml, 79.3 mmol) tert-Butoxy-bis(dimethylamino)methan versetzt und die Mischung anschließend 6 h bei 80°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat-Gradient (1 : 1, 1 : 2, 1 : 3) chromatographiert. Das Produkt liegt laut NMR-Spektrum (300 MHz, D₆-DMSO) als E/Z-Gemisch vor.

Ausbeute: 12.3 g (67%)

¹H-NMR: (200 MHz, D₆-DMSO), δ = 2.94 und 3.03 (2s, zusammen 6H, N(CH₃)₂),

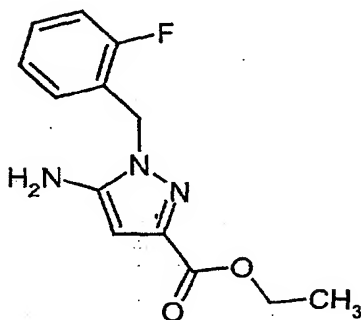
3.58–3.68 (m, zusammen 2H, CH₂N), 4.23–4.42 (m, zusammen 2H, CH₂O),

6.97 und 7.13 (2s, zusammen 1H, Olefin-CH)

MS: (DCI), m/z = 182 ([M+H]⁺), 199 ([M+H+NH₃]⁺), 380 ([2M+H+NH₃]⁺).

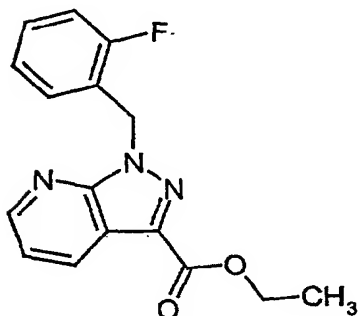
V. Synthese von 1-(2-Fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin

Va) 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester



[0057] 100 g (0.613 mol) Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylester (Darstellung analog Borsche und Mantuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97) werden unter gutem Rühren unter Argon in 2.5 l Dioxan bei Raumtemperatur mit 111.75 g (75 ml, 0.98 mol) Trifluoressigsäure versetzt und 10 min gerührt, wobei ein großer Teil des Eduktes in Lösung geht. Dann gibt man 85.93 g (0.613 mol) 2-Fluorbenzylhydrazin hinzu und kocht über Nacht. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle des Natriumtrifluoracetats abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und die Lösung roh weiter umgesetzt.

Vb) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester



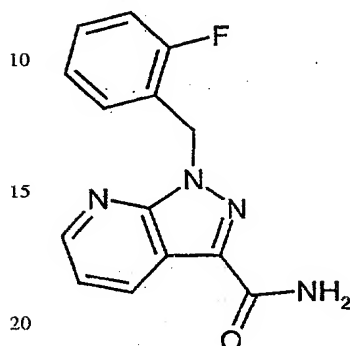
[0058] Die aus Va) erhaltene Lösung wird mit 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mol) Dimethylaminoacrolein und 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) Trifluoressigsäure versetzt und unter Argon 3 Tage lang gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand in 2 l Wasser gegeben und dreimal mit je 1 l Essigester extrahiert. Die ver-

einigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man chromatographiert auf 2.5 kg Kieselgel und eluiert mit einem Toluol/Toluol-Essigester = 4 : 1-Gradienten. Ausbeute: 91.6 g (49.9% d. Th. über zwei Stufen).

Smp. 85°C

5 R_f (SiO₂, T1E1): 0.83.

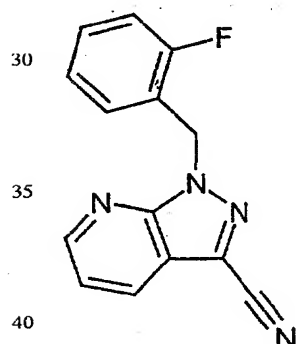
Vc) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid



[0059] 10.18 g (34 mmol) des in Beispiel Vb) erhaltenen Esters werden in 150 ml mit Ammoniak bei 0–10°C gesättigtem Methanol vorgelegt. Man rührt zwei Tage bei Raumtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.

25 R_f (SiO₂, T1E1): 0.33.

Vd) 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



[0060] 36.1 g (133 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid aus Beispiel Vc) werden in 330 ml THF gelöst und mit 27 g (341 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend gibt man innerhalb von 10 min 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hinzu, wobei die Temperatur bis auf 40°C ansteigt. Man rührt über

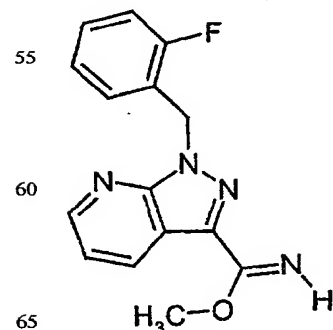
45 Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz in 1 l Wasser gegeben und dreimal mit je 0.5 l Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 1 N HCl gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 33.7 g (100% d. Th.)

Smp: 81°C

50 R_f (SiO₂, T1E1): 0.74.

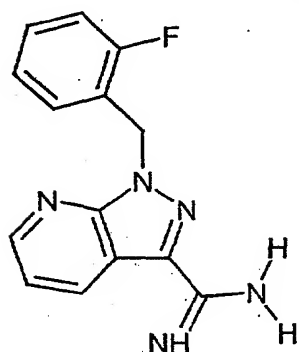
Ve) (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidsäuremethylester



[0061] Man löst 30.37 g (562 mmol) Natriummethylat in 1.5 l Methanol und gibt 36.45 g (144.5 mmol) 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (aus Beispiel Vd) hinzu. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur und setzt die

erhaltene Lösung direkt für die nächste Stufe ein.

Vf) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin



· HCl

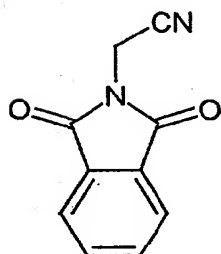
[0062] Die aus Beispiel Ve) erhaltene Lösung von (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidsäuremethylester in Methanol wird mit 33.76 g (32.19 ml, 562 mmol) Eisessig und 9.28 g (173 mmol) Ammoniumchlorid versetzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum, verreibt den Rückstand gut mit Aceton und saugt den ausgefallenen Feststoff ab.

¹H-NMR (d₆-DMSO, 200 MHz): δ = 5,93 (s, 2H); 7,1–7,5 (m, 4H); 7,55 (dd, 1H); 8,12 (dd, 1H); 8,30 (dd, 1H); 9,5 (bs, 4H-austauschbar) ppm.

MS (EI): m/z = 270,2 (M-HCl).

VI. Synthese von 2-Cyano-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethenyl acetat

VIa) (1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)acetonitril



[0063] Phthalimid (1,35 g, 9.17 mmol, 1.1 Äquiv.) und Kaliumcarbonat (5,76 g, 41.7 mmol, 5.0 Äquiv.) wurden in DMF suspendiert und nach 10 min mit Bromacetonitril (1.00 g, 8.34 mmol) versetzt. Man rührte für 2 h bei Raumtemperatur und filtrierte anschließend vom ausgefallenen Niederschlag. Die Mutterlauge wurde mit EE verdünnt und gegen gesättigte wässrige NaCl-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden am Rotationsverdampfer eingeeengt. Auf diese Weise erhielt man 1.48 g (95%) der gewünschten Verbindung.

Ausbeute: 1.48 g (95%)

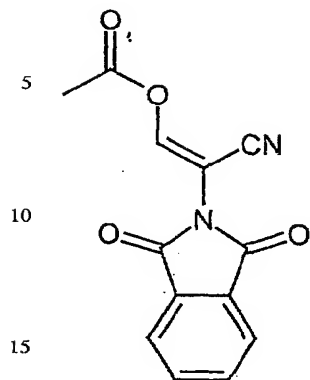
R_f-Wert: 0.76 (CH₂Cl₂/MeOH 100/1)

¹H-NMR: (200 MHz, D₆-DMSO), δ = 4.75 (s, 2H, CH₂), 7.8–8.0 (m, 4H, Ar-H)

MS: (DCI), m/z = 204 ([M+NH₄]⁺), 221 ([M+N₂H₇]⁺), 390 ([2M+NH₄]⁺)

LCMS: Retentionszeit: 2.8 min (Säule: Symmetry, C-18, 3.5 µm, 50 × 2.1 mm, Fluss 0.5 ml/min, 40°C, Gradient: Wasser (+0.1% Ameisensäure) : Acetonitril (+0.1% Ameisensäure) bei 0 min: 90 : 10, bei 7.5 min 10 : 90); MS: (ESI pos.), m/z = keine Ionisation, (ESI neg.), m/z = keine Ionisation.

VIb) 2-Cyano-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethenyl acetat (E,Z-Gemisch)



[0064] KOtBu (379 mg, 3.55 mmol, 2.2 Äquivalente) wurde in THF suspendiert und innerhalb von 10 min mit einer Lösung von (1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)acetonitril (0.30 g, 1.6 mmol) aus Bsp. VIa) und Ameisensäureethylester (0.29 ml, 0.26 g, 3.6 mmol, 2.2 Äquivalente) in THF versetzt. Nach 2 h bei Raumtemperatur kühlte man auf 0°C und versetzte mit einer Lösung aus Acetanhydrid (0.21 ml, 0.23 g, 2.3 mmol, 1.4 Äquivalente) und Essigsäure (0.18 ml, 0.19 g, 3.2 mmol, 2 Äquivalente). Man ließ auf Raumtemperatur erwärmen, rührte für 1 h nach und versetzte mit EE und H₂O. Nach Phasentrennung wurden die organischen Phasen vereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt.

Ausbeute: 0.36 g (88%)

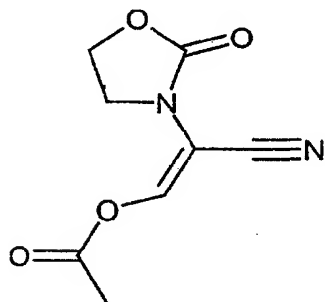
R_f-Wert: 0.58 (CH₂Cl₂/MeOH 5/1)

MS: (DCI), m/z = 274 ([M+NH₄]⁺)

LCMS: Ret.-Zeit: 2.9 min (Säule: Symmetry, C-18, 3.5 µm, 50 × 2.1 mm, Fluss 0.5 ml/min, 40°C, Gradient: Wasser (+0.1% Ameisensäure): Acetonitril (+0.1% Ameisensäure) bei 0 min: 90 : 10, bei 7.5 min 10 : 90));

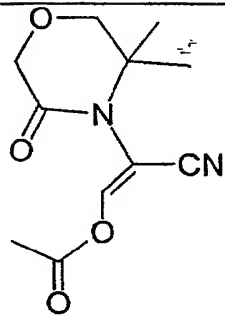
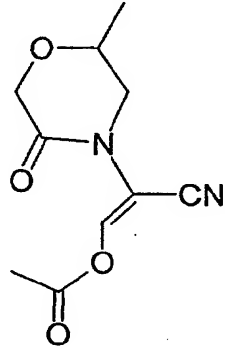
MS: (ESI pos.), m/z = 256 ([M+H]⁺).

VIIa. Synthese von 2-Cyano-2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethenyl-acetat (E/Z-Gemisch)



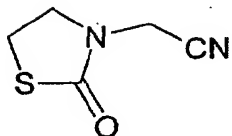
[0065] Eine Lösung aus 4.10 g (32.5 mmol) (2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)acetonitril aus Bsp. IVa und 5.30 g (71.5 mmol) Ameisensäureethylester in 20 ml wasserfreiem THF wurde unter Eiskühlung in eine Suspension aus 8.03 g (71.5 mmol) Kalium-tert-butanolat in 40 ml wasserfreiem THF getropft. Die Mischung wurde anschließend 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend tropfte man unter Eiskühlung eine Lösung aus 4.65 g (4.29 ml = 45.5 mmol) Acetanhydrid in 4.30 g (4.09 ml = 71.5 mmol) Essigsäure zu und rührte 40 Minuten bei Raumtemperatur. Die Mischung wurde über eine kurze Kieselgel-Fritte mit Dichlormethan/Methanol als Eluens filtriert. Das Eluens wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei 40°C zur Trockne eingengt. Das in 57 proz. Ausbeute entstandene Rohprodukt wurde direkt in die nächste Reaktion eingesetzt.

[0066] Analog wurde hergestellt:

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
VII b (aus I i)		79	R _f : 0.63 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1)
VII c (aus I k)		Als Rohprodukt umgesetzt	R _f : 0.60 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1)

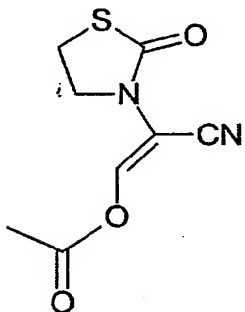
VIII. Synthese von 2-Cyano-2-(2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl)ethenyl-acetat (E/Z-Gemisch)

VIIIa) (2-Oxo-1,3-thiazolidin-3-yl)acetonitril



[0067] Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel IVa aus Bromacetonitril und 2-Thiazolidinon. Die Substanz wurde als DMF-haltiges Rohprodukt in die nächste Reaktion eingesetzt.

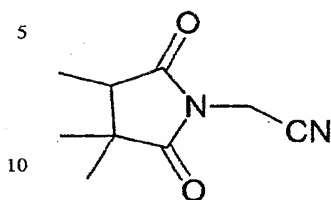
VIIIb) 2-Cyano-2-(2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl)ethenyl-acetat (E/Z-Gemisch)



[0068] Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel VII aus (2-Oxo-1,3-thiazolidin-3-yl)acetonitril aus Bsp. VIIIa, Ethylformiat und Acetanhydrid. Die Substanz wurde als Rohprodukt in die nächste Reaktion eingesetzt.

IX. Synthese von (2E/Z)-3-(Dimethylamino)-2-(3,3,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)-2-propennitril

IXa) (3,3,4-Trimethyl-2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)acetonitril



[0069] Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel VIa aus 3,3,4-Trimethyl-2,5-dioxo-1-pyrrolidin (erhältlich aus Trimethylbernsteinsäure und Ammoniak nach Auwers; Oswald; Justus Liebigs Ann. Chem.; 285; 1895; 307; Trimethylbernsteinsäure kann aus 2-Bornanon durch Umsetzung mit Salpetersäure gewonnen werden nach Bredt; Chem. Ber.; 27; 1894; 2093) und Bromacetonitril mit der Ausnahme, dass statt DMF Aceton als Lösungsmittel verwendet wurde. Die Substanz wurde als Rohprodukt in die nächste Reaktion eingesetzt.

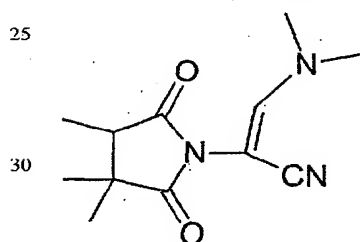
Ausbeute: 99.9%

GC-MS:

$R_f = 8.08$ min (Methode H).

MS (TOF-CD), $m/z = 181$ ($[M+H]^+$).

IXb) (2E/Z)-3-(Dimethylamino)-2-(3,3,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)-2-propennitril



[0070] Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel IIa aus (3,3,4-Trimethyl-2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)acetonitril aus Bsp. IXa und tert-Butoxy-bis(dimethylamino)methan.

Ausbeute: 27%

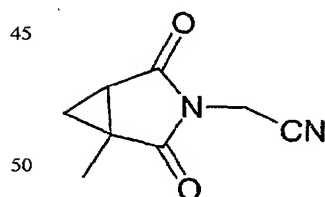
LC-MS:

$R_f = 2.02$ min (Methode E).

MS (ESI pos.), $m/z = 236$ ($[M+H]^+$), 471 ($[2M+H]^+$).

X. Synthese von 2-Cyano-2-(1-methyl-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)ethenyl acetat (E/Z-Gemisch)

Xa) (1-Methyl-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)acetonitril

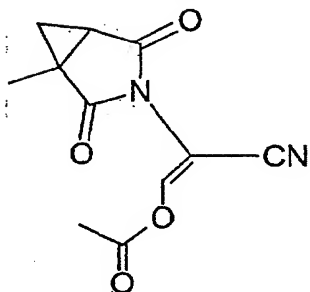


[0071] Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel VIa aus 1-Methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dion (erhältlich aus 3-Methyl-1H-pyrrol-2,5-dion durch Cyclopropanierung nach bekannten Verfahren, z. B. nach Annoura, H.; Fukunaga, A.; Ucsugi, M.; Tasuoka, T.; Horikawa, Y.; Bioorg Med Chem Lett 1996, 6, 763-766) und Bromacetonitril mit der Ausnahme, dass statt DMF Aceton als Lösungsmittel verwendet wurde. Die Substanz wurde als Rohprodukt in die nächste Reaktion eingesetzt.

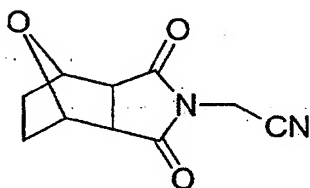
Ausbeute: 99.8%

$R_f = 0.52$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20 : 1).

Xb) 2-Cyano-2-(1-methyl-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)ethenyl-acetat (E/Z-Gemisch)



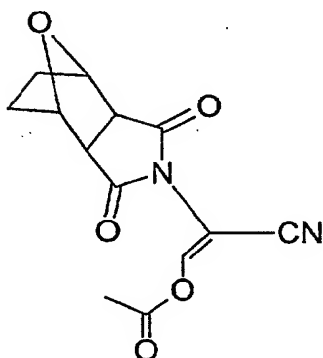
[0072] Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel VII aus (1-Methyl-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)acetonitril aus Bsp. Xa und Ameisensäureethylester, Kalium-tert-butanolat sowie Acetanhydrid/Essigsäure. Die Substanz wurde als Rohprodukt in die nächste Reaktion eingesetzt. Ausbeute: 65%.

XI. Synthese von (E/Z)-2-Cyano-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-yl)ethenyl-acetatXIa) (3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-yl)acetonitril

[0073] Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel VIa aus 10-Oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3,5-dion (erhältlich aus Maleinimid und Furan durch Diels-Alder-Reaktion z. B. nach Padwa, A.; Dimitroff, M.; Waterson, A. G.; Wu, T.; J Org Chem 1997, 62, 4088-4096 und nachfolgender Hydrierung nach Ansell, M. F.; Caton, M. P. L.; North, P. C.; Tetrahedron Lett. 1982, 23, 2811) und Bromacetonitril mit der Ausnahme, dass statt DMF Aceton als Lösungsmittel verwendet wurde. Die Substanz wurde als Rohprodukt in die nächste Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 15%

GC-MS:

 $R_t = 12.05$ min (Methode H).MS (TOF-CD), $m/z = 224$ ($[M+NH_4]^+$).XIb) (E/Z)-2-Cyano-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-yl)ethenylacetat

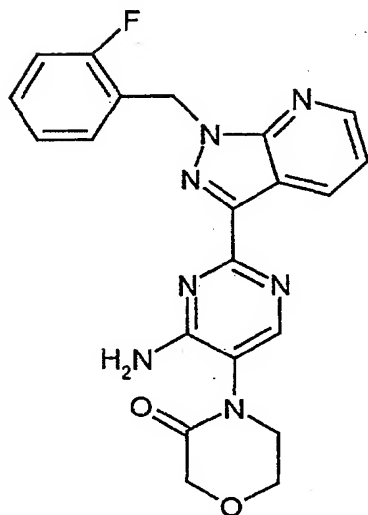
[0074] Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel VII aus 3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-yl)acetonitril aus Bsp. XIa und Ameisensäureethylester, Kalium-tert-butanolat sowie Acetanhydrid/Essigsäure. Die Substanz wurde als Rohprodukt in die nächste Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 61%

 $R_f: 0,75$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 20 : 1).

Beispiele

1. 4-{4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-3-morpholinon



[0075] 1.50 g (7.68 mmol) (2)-3-(Dimethylamino)-2-(3-oxo-4-morpholinyl)-2-propionitril (E/Z-Gemisch) aus Beispiel IIa und 2.48 g (9.22 mmol) 1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid aus Beispiel V wurden in 90 ml Xylol gelöst und bei 120°C über Nacht gerührt. Die Mischung wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (Gradient 200 : 1/50 : 1/20 : 1) chromatographiert.

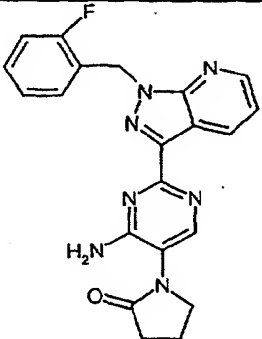
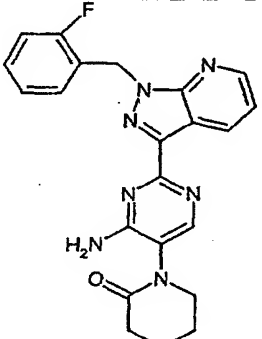
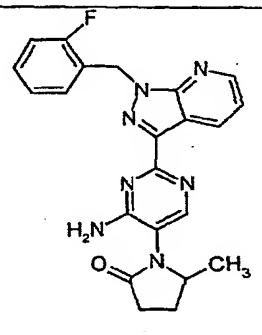
Ausbeute: 200 mg (5.65%)

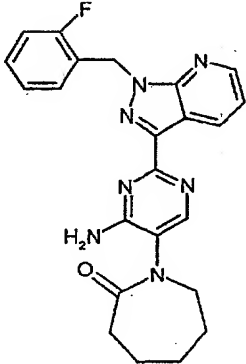
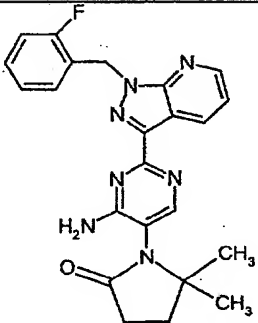
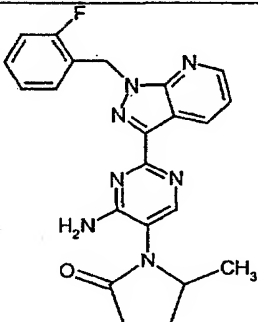
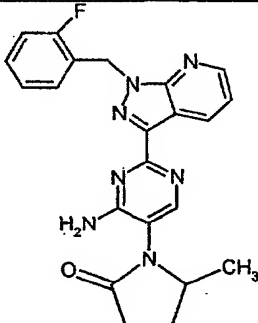
R_F-Wert: 0.50 (Dichlormethan/Methanol 10 : 1)

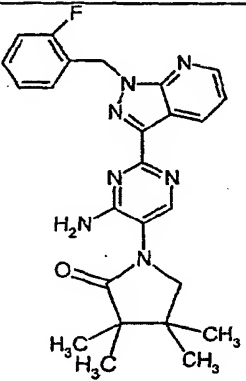
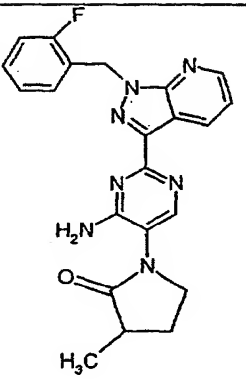
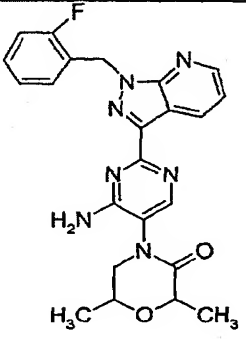
¹H-NMR: (300 MHz, D₆-DMSO), δ = 3.51–3.60 (br. s, 2H, (CH₂N), 3.98–4.06 (br. t, 2H, CH₂O), 4.20 (s, 2H, CH₂O), 5.83 (s, 2H, CH₂); 7.10–7.41 (m, 7H, Ar-H und NH₂), 8.24 (s, 1H, Pyrimidin-H), 8.66 (dd, 1H, Pyridin-H), 8.96 (dd, 1H, Pyridin-H)

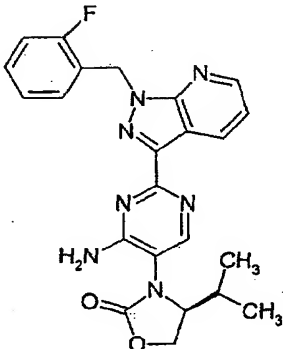
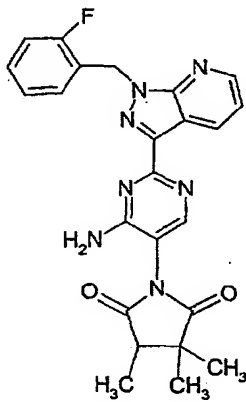
MS: (ESI pos.), m/z = 420 ([M+H]⁺).

[0076] Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
2 (aus II b)		2	MS-ESI pos. (m/z): 404,2 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min) (Methode B): 3,80 Rf-Wert CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1: 0,49
3 (aus II c)		18	MS-ESI pos. (m/z): 418 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min) (Methode A): 2.623 Rf-Wert CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1: 0,62
4 (aus II d) (Race- mat)		6 (Race- mat)	MS-ESI pos. (m/z): 418,4 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min) (Methode B): 3,86 Rf-Wert CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1: 0,49

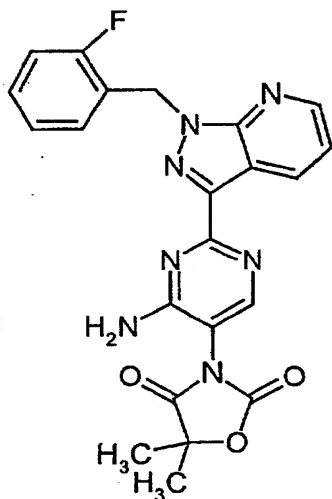
Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
5 (aus II e)		5	MS-ESI pos. (m/z): 432 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min) (Methode A): 2.699 Rf-Wert CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1: 0,58
6 (aus II f)		2	MS-ESI pos. (m/z): 432 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min) (Methode A): 2.008 Rf-Wert CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1: 0,25
7 (aus II d) ((+)- Enantio mer)		2,42	Retentionszeit (min) (chirale HPLC, Methode D): 5.300 Rf-Wert CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1: 0,49 (+)-Enantiomer, spezifischer Drehwert bei 20,9°C und 589 nm: +115,8°
8 (aus II d) ((-)- Enantio mer)		2,55	Retentionszeit (min) (chirale HPLC, Methode D): 6.990 Rf-Wert CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1: 0,49 (-)-Enantiomer, spezifischer Drehwert bei 20,8°C und 589 nm: -113,6°

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
9 (aus II g)		3,41	MS-ESI pos. (m/z): 460 ([M+H] ⁺), 919 ([2M+H] ⁺) Retentionszeit (min): (Methode E): 2,437 Rf-Wert (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1): 0,49
10 (aus II h)		5,62 (a)	MS-ESI pos. (m/z): 418 ([M+H] ⁺), 835 ([2M+H] ⁺) Retentionszeit (min) (Methode E): 1,999 Rf-Wert (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1): 0,35
11 (aus II k)		6	Rf: 0.31 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1) LC-MS: R _t = 2.06 min (Methode E). MS (ESI pos.), m/z = 448 ([M+H] ⁺ , 895 ([2M+H] ⁺).

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
12 (aus II I)		7	<p>R_f: 0,43 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1)</p> <p>$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$), δ = 0.75 – 0.90 (2d, 6H, 2CH_3), 1.72 – 1.93 (m, 1H, CH), 4.20 – 4.32(m, 2H, CH_2), 4.50 – 4.63 (m, 1H, CH), 5.91 (s, 2H, CH_2), 7.10-7.46 (m, 5H, Ar-H und NH_2), 7.49-7.58 (m, 2H, Ar-H), 8.39 (s, 1H, Pyrimidin-H), 8.74 (dd, 1H, Pyridin-H), 8.98 (dd, 1H, Pyridin-H).</p> <p>LC-MS: R_t = 2.30 min (Methode E).</p> <p>MS (ESI pos.), m/z = 448 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 895 ($[2\text{M}+\text{H}]^+$).</p>
13 (aus IX)		6	<p>R_f: 0,24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1)</p> <p>$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$), δ = 1.13 – 1.25 (d und s, 6H, 2 CH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3), 2.98 – 3.16 (m, 1H, CH), 5.91 (s, 2H, CH_2), 7.10-7.46 (m, 5H, Ar-H), 7.50 – 7.75 (br. s, 2H, NH_2), 8.21 (s, 1H, Pyrimidin-H), 8.64 (dd, 1H, Pyridin-H), 8.94 (dd, 1H, Pyridin-H).</p> <p>LC-MS: R_t = 3.73 min (Meth. G).</p> <p>MS (ESI pos.), m/z = 460 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).</p>

(a) Racemat

14. 3-{4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidin-2,4-dion



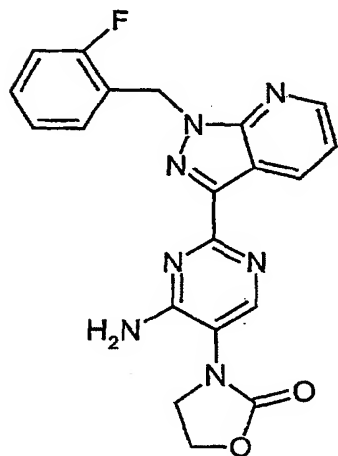
[0077] 2.30 g (10.3 mmol) (2)-3-(Dimethylamino)-2-(5,5-dimethyl-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-propionitril (E/Z-Gemisch) aus Beispiel III und 1.39 g (5.15 mmol) 1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid aus Beispiel V wurden in 90 ml Xylol gelöst und bei 120°C über Nacht gerührt. Die Mischung wurde zweimal über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (1. Gradient 200 : 1/50 : 1/20 : 1, 2. Gradient 100 : 1/50 : 1) chromatographiert und anschließend durch präparative HPLC (Säule: Kromasil 100 C18 5 µm 250 × 20 mm Nr. 101131R, Fluss: 25 ml/min, Temp. 50°C, Gradient Wasser/Acetonitril bei 0 min: 55/45, bei 14 min 55/45) weiter aufgereinigt.

Ausbeute: 33.9 g (1.47%)

¹H-NMR: (300 MHz, D₆-DMSO), δ = 1.69 (s, 6H, CH₃), 5.85 (s, 2H, CH₂), 7.10–7.26 (m, 3H, Ar-H), 7.30–7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.59 (br. s, 2H, NH₂), 8.41 (s, 1H, Pyrimidin-H), 8.66 (dd, 1H, Pyridin-H), 8.95 (dd, 1H, Pyridin-H)

MS: (ESI pos.), m/z = 448.4 ([M+H]⁺), 895.6 ([2M+H]⁺).

15. 3-{4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-1,3-oxazolidin-2-on



[0078] 1.14 g (6.29 mmol) (2)-3-(Dimethylamino)-2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-propionitril (E/Z-Gemisch) aus Beispiel IV und 1.69 g (6.29 mmol) 1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid aus Beispiel V wurden in 50 ml Xylol gelöst und bei 120°C über Nacht gerührt. Die Mischung wurde über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (Gradient 100 : 1/50 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 44.0 g (1.70%)

¹H-NMR: (200 MHz, D₆-DMSO), δ = 3.80 (t, 2H, CH₂N), 4.48 (t, 2H, CH₂O), 5.82 (s, 2H, CH₂), 7.10–7.42 (m, 7H, Ar-H und NH₂), 8.40 (s, 1H, Pyrimidin-H), 8.65 (dd, 1H, Pyridin-H), 8.95 (dd, 1H, Pyridin-H)

MS: (ESI pos.), m/z = 406 ([M+H]⁺), 811 ([2M+H]⁺).

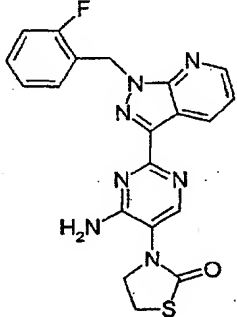
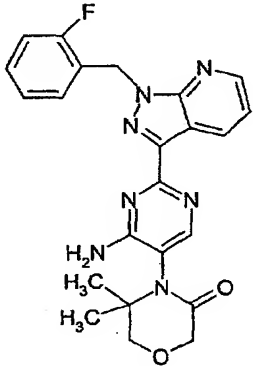
[0079] Alternativ wurden 1.00 g (5.10 mmol) 2-cyano-2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethenylacetat (E/Z-Gemisch, ca. 10% DMF enthaltend) aus Bsp. VIIa und 1.06 g (3.92 mmol) 1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid aus Bsp. V in 5 ml Toluol suspendiert und bei 120°C über Nacht gerührt. Nach dreitägigem Stehen bei Raumtemperatur wurde die Mischung mit Ethylacetat versetzt und anschließend am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan/Methanol 10 : 1 über eine kurze Kieselgel-Fritte filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen. Die Lösung wurde über Celite filtriert. Nach dem Einengen des Filtrats wurde das Produkt in Form eines hellbeigen Feststoffs erhalten. Die spektroskopischen Da-

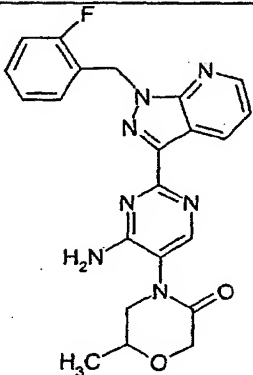
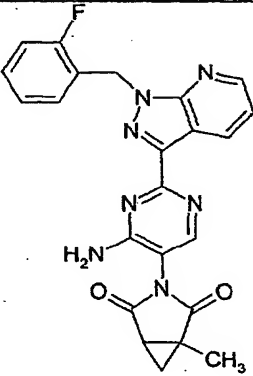
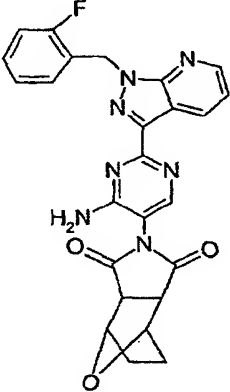
ten ($^1\text{H-NMR}$, LC-MS-ESI) der so erhaltenen Substanz sind identisch mit der zuvor aus dem Enamin (Beispiel 4B) hergestellten Verbindung.

Ausbeute: 629 mg (39.6%).

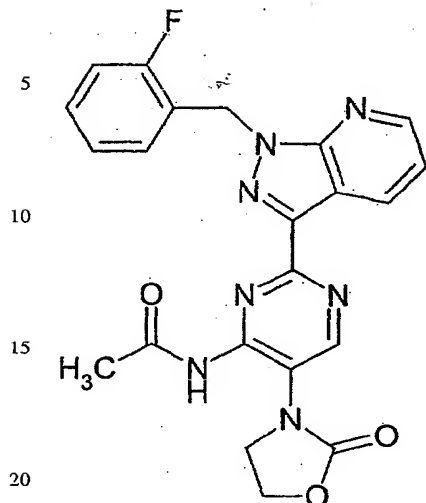
[0080] Die Reaktion kann mit gleichem Erfolg auch in Xylol bei 120–140°C oder in Essigsäure bei 120°C durchgeführt werden. Auch ein Zusatz von Lewis-Säuren ist möglich, z. B. Zink(II)acetat, Scandium(III)trifluormethansulfonat, Mangan(II)acetat, Cobalt(II)acetat, Yttrium(III)trifluormethansulfonat, Bortrifluorid-Diethylether-Komplex. Die Reinigung kann auch chromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol (Gradient 30 : 1/20 : 1)) mit gegebenenfalls anschließender Reinigung durch präparative HPLC (Methode G) erfolgen.

[0081] Analog zu diesen alternativen Herstellungsverfahren wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
16 (aus VIII b)		5,81	R_f : 0.34 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$:20:1) $^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$), δ = 3.57 (t, 2H, (CH_2N), 3.88 (t, 2H, CH_2S), 5.81 (s, 2H, CH_2), 7.10-7.42 (m, 7H, Ar-H und NH_2), 8.26 (s, 1H, Pyrimidin-H), 8.65 (dd, 1H, Pyridin-H), 8.95 (dd, 1H, Pyridin-H). HPLC: R_t = 3.90 min (Methode B). LC-MS: R_t = 3.08 min (Methode G). MS (ESI pos.), m/z = 422 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 843 ($[2\text{M}+\text{H}]^+$).
17 (aus VII b)		14	R_f : 0.31 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) $^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$), δ = 1.08 (s, 3H, CH_3), 1.39 (s, 3H, CH_3), 3.71 (d, AB-System, 1H, Morpholinon-6-H), 3.99 (d, AB-System, 1H, Morpholinon-6-H), 4.18 (d, AB-System, 1H, Morpholinon-2-H), 4.29 (d, AB-System, 1H, Morpholinon-2-H), 5.83 (s, 2H, CH_2), 7.10-7.45 (m, 7H, Ar-H und NH_2), 8.09 (s, 1H, Pyrimidin-H), 8.66 (dd, 1H, Pyridin-H), 8.98 (dd, 1H, Pyridin-H). LC-MS: R_t = 3.07 min (Methode G). MS (ESI pos.), m/z = 448 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 895 ($[2\text{M}+\text{H}]^+$).

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
18 (aus VII C)		2	R _f : 0.32 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1) LC-MS: R _t = 3.00 min (Methode G). MS (ESI pos.), m/z = 434 ([M+H] ⁺).
19 (aus X)		27	R _f : 0.23 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1) LC-MS: R _t = 2.25 min (Methode E). MS (ESI pos.), m/z = 444 ([M+H] ⁺), 887 ([2M+H] ⁺).
20 (aus XI)		0,5	R _f : 0,42 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 20:1) LC-MS: R _t = 2.33 min (Methode E). MS (ESI pos.), m/z = 486 ([M+H] ⁺), 971 ([2M+H] ⁺).

21. N-[2-[1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4-pyrimidinyl]acetamid



[0082] Die Synthese erfolgte nach der Alternativ-Herstellungsvorschrift zu Beisp. 15 aus 2-Cyano-2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethenyl-acetat (E/Z-Gemisch) aus Bsp. VIIa und 1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid aus Bsp. V durch 4-tägiges Rühren in Essigsäure bei 125°C. Die Reinigung erfolgte durch präparative HPLC (Methode F). Das so erhaltene Produkt wurde mit Ethylacetat aufgeschlämmt, abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen.

Ausbeute: 4%

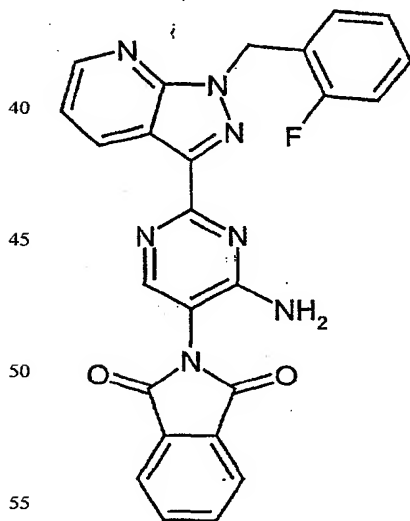
R_f 0,49 (CH₂Cl₂/MeOH 20 : 1)

¹H-NMR: (300 MHz, D₆-DMSO), δ = 1.91 (s, 3H, COCH₃), 4.13 (t, 2H, CH₂N), 4.32 (t, 2H, CH₂O), 5.82 (s, 2H, CH₂), 7.10–7.44 (m, 5H, Ar-H), 8.58 (s, 1H, Pyrimidin-H), 8.64 (dd, 1H, Pyridin-H), 8.88 (dd, 1H, Pyridin-H), 12.18–12.32 (br. s, 1H, NHCO).

LC-MS: R_t = 3.73 min (Methode E).

MS (ESI pos.), m/z = 448 ([M+H]⁺), 895 ([2M+H]⁺).

22. 2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion



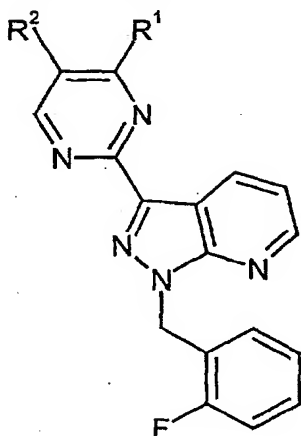
[0083] 1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid (0.325 g, 1.06 mmol) aus Bsp. V, 2-Cyano-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethenylacetat (E,Z-Gemisch, 0.300 g, 1.17 mmol, 1.1 Äquivalente) aus Bsp. VI und Triethylamin (0.30 ml, 0.22 g, 2.1 mmol, 2.0 Äquiv.) wurden in Toluol suspendiert und für 9 h unter Rückfluss erhitzt. Man ließ auf Raumtemperatur abkühlen, versetzte mit EE und filtrierte vom ausgefallenen Niederschlag. Der Niederschlag wurde per präparativer HPLC gereinigt (Säule: Cromsil 120 ODS, C-18, 10 µm, 250 × 30 mm, Fluss 50 ml/min, Raumtemperatur, Gradient: Wasser, Acetonitril bei 0 min: 90 : 10, bei 28 min 5 : 95).

Ausbeute: 0.027 g (5%)

¹H-NMR: (400 MHz, D₆-DMSO), δ = 5.86 (s, 2H, OCH₂), 7.1–7.3 und 7.32–7.6 (m, 7H, Ar-H, NH₂), 7.9–8.0 (m, 4H, Ar-H), 8.32 (s, 1H, Ar-H), 8.65 (d, 1H, Ar-H), 8.98 (d, 1H, Ar-H)

LCMS: Retentionszeit: 3.79 min (Säule: Symmetry, C-18, 3.5 µm, 50 × 2.1 mm, Fluss 0.5 ml/min, 40°C, Gradient: Wasser (+0.1% Ameisensäure) : Acetonitril (+0.1% Ameisensäure) bei 0 min: 90 : 10, bei 7.5 min 10 : 90); MS: (ESI pos.), m/z = 466 ([M+H]⁺), (ESI neg.), m/z = 464 ([M-H]⁺).

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

R^1 für NH_2 oder für $NHCO-C_{1-6}$ -alkyl steht;

R^2 für einen Rest der Formel R^3NCOR^4 steht, der über das Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist, wobei

R^3 und R^4 zusammen mit der Amidgruppe, an die sie gebunden sind, einen fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus bilden, der gesättigt oder teilweise ungesättigt sein kann, gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe N, O, S enthalten kann und ein bis fünf weitere Substituenten aus der Gruppe Oxo, C_{1-6} -Alkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl, Halogen aufweisen kann beziehungsweise an einen C_{6-10} -Arylring oder an einen C_{3-8} -Cycloalkylring, bei welchem gegebenenfalls zwei Kohlenstoffatome über ein Sauerstoffatom miteinander verbunden sind, anelliert sein kann;

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

R^1 für NH_2 oder für $NHCO-C_{1-6}$ -alkyl steht;

R^2 für einen Rest der Formel R^3NCOR^4 steht, der über das Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist, wobei

R^3 und R^4 zusammen mit der Amidgruppe, an die sie gebunden sind, einen gesättigten fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe N, O, S enthalten kann und ein bis fünf weitere Substituenten aus der Gruppe Oxo, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl, Halogen aufweisen kann beziehungsweise an einen C_{6-10} -Arylring oder an einen C_{3-8} -Cycloalkylring, bei welchem gegebenenfalls zwei Kohlenstoffatome über ein Sauerstoffatom miteinander verbunden sind, anelliert sein kann;

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

3. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

R^1 für NH_2 oder für $NHCOCH_3$ steht;

R^2 für einen Rest der Formel R^3NCOR^4 steht, der über das Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist, wobei

R^3 und R^4 zusammen mit der Amidgruppe, an die sie gebunden sind, einen gesättigten fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe N, O, S enthalten kann und ein bis fünf weitere Substituenten aus der Gruppe Oxo, C_{1-4} -Alkyl aufweisen kann beziehungsweise an einen Phenylring oder an einen C_{3-8} -Cycloalkylring, bei welchem gegebenenfalls zwei Kohlenstoffatome über ein Sauerstoffatom miteinander verbunden sind, anelliert sein kann;

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

4. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

R^1 für NH_2 steht;

R^2 für einen Rest der Formel R^3NCOR^4 steht, der über das Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist, wobei

R^3 und R^4 zusammen mit der Amidgruppe, an die sie gebunden sind, einen fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus bilden, der gesättigt oder teilweise ungesättigt sein kann, gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe N, O, S enthalten kann und ein bis fünf weitere Substituenten aus der Gruppe Oxo, C_{1-6} -Alkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl, Halogen aufweisen kann beziehungsweise an einen C_{6-10} -Arylring anelliert sein kann;

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

5. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

R^1 für NH_2 steht;

R^2 für einen Rest der Formel R^3NCOR^4 steht, der über das Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist,

wobei

R^3 und R^4 zusammen mit der Amidgruppe, an die sie gebunden sind, einen gesättigten fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclen bilden, gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom enthalten kann und ein bis fünf weitere Substituenten aus der Gruppe Oxo, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl, F aufweisen kann beziehungsweise an einen

C_{6-10} -Arylring anelliert sein kann;

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

6. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

R^1 für NH_2 steht;

R^2 für einen Rest der Formel R^3NCOR^4 steht, der über das Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist,

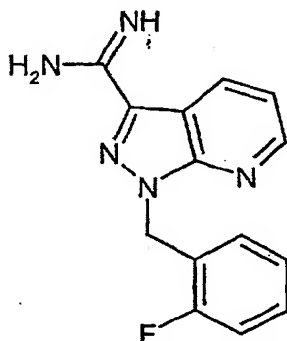
wobei

R^3 und R^4 zusammen mit der Amidgruppe, an die sie gebunden sind, einen fünf- oder sechsgliedrigen gesättigten Heterocyclen bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom enthalten kann und ein bis fünf weitere Substituenten aus der Gruppe Oxo, C_{1-4} -Alkyl aufweisen kann beziehungsweise an einen Phenylring anelliert sein kann;

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

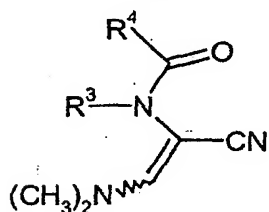
7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, umfassend

[A] die Umsetzung der Verbindung der Formel (II)



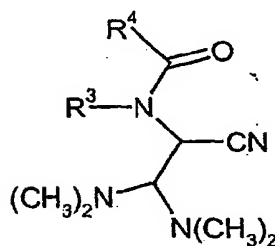
(II)

mit Verbindungen der Formel (III)



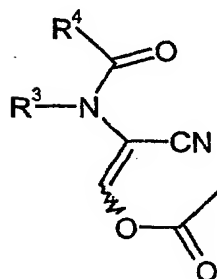
(III)

oder mit Verbindungen der Formel (IV)



(IV)

oder mit Verbindungen der Formel (V)



(V)

worin R^3 und R^4 die vorstehend angegebene Bedeutung haben,

in einem organischen Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Base unter Erhitzen zu Verbindungen der Formel (I).

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung von Krankheiten.

9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.

10. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt. 5

11. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren.

12. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. 10

13. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

14. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hypertonie. 15

15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien.

16. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von sexueller Dysfunktion.

17. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln mit antiinflammatorischen Eigenschaften. 20

18. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems.

19. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 11 bis 16, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren oder in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, eingesetzt werden. 25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -